doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-496-501

# ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ

Е.О. ФИЛИППОВА[1,2,3] , А.С. ЧЕРНЯКОВ[3], Н.М. ИВАНОВА[1]

[1] Лаборатория плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация
[2] Кафедра офтальмологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
[3] Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

В статье представлена критическая оценка применения полимерных материалов в кератопластике с описанием возможных осложнений в послеоперационном периоде. Подробно рассматриваются преимущества и недостатки имплантации различных биосовместимых полимеров: глицерил-метакрилата, пластмассы АКР-7, оргстекла, полиметилметакрилата, желатина, гидрогеля и его модификаций и других. Значительная часть статьи посвящена использованию биополимеров, многие из которых, согласно исследованиям, вызывают воспалительную реакцию, реорганизацию коллагеновых волокон и изменение самого имплантата. Отдельным аспектом статьи является применение биодеградируемых полимеров в кератопластике. Большим преимуществом использования данных материалов является возможность контролирования скорости биодеградации путём изменения их структуры вследствие добавления анионных и катионных поверхностно-активных веществ. Из всех пригодных для офтальмологии форм полимеров в кератопластике большую популярность получили микросферы, плёнки и мембраны. Многочисленные исследования применения биодеградируемых материалов показали, что, несмотря на недостатки (высокая себестоимость, сложность изготовления), данного типа полимеры имеют большой потенциал в лечении различных заболеваний роговицы.
**Ключевые слова**: *кератопластика, полимерные материалы, роговица, биодеградируемые материалы, биосовместимость.*

**Для цитирования:** Филиппова ЕО, Черняков АС, Иванова НМ. Применение полимерных материалов в лечении заболеваний роговицы. Вестник Авиценны. 2019;21(3):496-501. Available from: https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-496-501.

## THE USE OF POLYMERIC MATERIALS IN THE TREATMENT OF CORNEAL DISEASE

E.O. FILIPPOVA[1,2,3], A.S. CHERNYAKOV[3], N.M. IVANOVA[1]

[1] Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation
[2] Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
[3] Department of Histology, Cytology, and Embryology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The article presents a critical assessment of the use of polymeric materials in keratoplasty, describing possible postoperative complications. The benefits and disadvantages of implanting various bio-compatible polymers: glyceryl-methacrylate, plastics ACR-7, plexiglass, polymethylmethacrylate, gelatin, hydrogel, and its modifications and others. The significant part of the article focuses on the use of biopolymers, many of which, according to studies, cause an inflammatory reaction, reorganization of collagen fibers and the change of the implant itself. A separate aspect of the article is the use of biodegradable polymers in keratoplasty. The great benefits of using these materials are the ability to control the rate of biodegradation by changing their structure by adding anions and cations superficially active substances. Of all the forms of polymers suitable for ophthalmology in keratoplasty, microspheres, films, and membranes have become very popular. Numerous studies using biodegradable materials have shown that despite the disadvantages (high cost, the complexity of manufacturing), of this type of polymers have great potential in the treatment of various corneal diseases.
**Keywords**: *Keratoplasty, polymeric materials, cornea, biodegradable materials, biocompatibility.*

**For citation:** Filippova EO, Chernyakov AS, Ivanova MM. Primenenie polimernykh materialov v lechenii zabolevaniy rogovitsy [The use of polymeric materials in the treatment of corneal disease]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2019;21(3):496-501. Available from: https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-496-501.

Кератопластика является сложным микрохирургическим вмешательством на роговице, выполняемым с лечебной, косметической и рефракционной целью. Среди всех существующих видов кератопластики наиболее обоснованным хирургическим способом является сквозная аллотрансплантация, которая включает в себя пересадку донорской роговицы, взятой у умершего человека и являющей тканью, способной при соблюдении перечня определённых условий прижиться прозрачно и возвратить зрение больному. Однако, несмотря на неоспоримые преимущества данного метода, возникают определённые трудности уже на этапе получения донорского материала, что способствует поиску и разработке искусственных материалов полимерного происхождения для использования в кератопластике в качестве имплантатов.

Разработка искусственных материалов по замещению роговичных лоскутов ведётся на протяжении последних пятидесяти лет. Одна из первых интрастромальных имплантаций искусственных материалов – линз из целлоидина – была выполнена группой учёных во главе с Barraquer J в 1966 г., однако, из-за выраженной неоваскуляризации роговой оболочки целлулоидные линзы не нашли своего применения в офтальмологии, и от них были вынуждены отказаться [1].

Год спустя, Dohlman CH провёл серию экспериментов по имплантации глицерил-метакрилатных дисков в строму роговицы, которые получили название «Бостонские кератопротезы». Полученные результаты свидетельствовали о высокой биосовместимости, отсутствии тканевого ответа и появлении единичных иммунокомпетентных клеток, но при длительном пребывании

имплантата в собственном веществе роговицы происходила его медленная дегидратация, что снижало способность проходить водянистой влаги в слои роговицы, и, как следствие, нарушало её метаболизм [2].

Идею имплантации полимерных материалов в глубокие слои роговицы поддержали и советские офтальмологи во главе с Морхатом ИВ в 1976 г. Учёные, проводя исследования по интастромальной имплантации линз из пластмассы АКР-7, являющейся метиловым эфиром метакриловой кислоты, диаметром 6-7 мм и толщиной 0,5-1,0 мм, пришли к выводу, что ареактивное пребывание в роговице (отсутствие асептического некроза и экструзии) свойственно имплантатам с меньшим диаметром [3].

Кроме того, советскими офтальмологами в период с 1970 по 1972 гг. была произведена серия экспериментов по имплантации в строму роговицы линз из оргстекла. Ареактивность материала и возможность использования диоптрийных линз натолкнуло авторов на мысль о создании имплантатов в форме кольца для ослабления рефракции. Кольца положительной диоптрийности, выполненные из оргстекла, с внутренним и внешним диаметрами 4 мм и 6 мм или 5 мм и 7 мм соответственно были применены в качестве кератоимплантатов и показали свою высокую эффективность в ослаблении рефракции, однако из-за недостаточного количества клеток на поверхности имплантата, вследствие ослабленной адгезии, наблюдались случаи его экструзии [4].

В 1986 году два офтальмолога Lane SL и Crawford JB независимо друг от друга провели серию имплантаций полисульфоновых [5] и силиконовых [6] роговичных линз в слои роговицы. Преимуществом данных полимеров, по мнению учёных, была возможность коррекции рефракции, устойчивость материалов к УФ излучению и простота операции. Однако имплантируемые линзы способствовали образованию капсулы, эпителиальных кист, истончению переднего эпителия, что нарушало прозрачность роговицы и изменяло в дальнейшем её оптические свойства. К тому же к данным имплантатам предъявлялись определённые требования, касательно процесса их производства с тем, чтобы не допустить токсического перерождения материала. Таким образом, указанный материал не нашёл своего применения в клинической практике.

Одним из наиболее привлекательных полимеров для интракорнеальной имплантации оказался полиметилметакрилат, предложенный Ferrata de Chunha P в 1994 г. Материал выгодно отличался от других: имел высокую биосовместимость с роговицей, обладал рефракционным индексом, близким к роговичному, был достаточно пластичным, лёгким в обработке, плотным и упругим одновременно. Однако высокий процент возникающих в послеоперационном периоде зрительных аберраций и нарушение сумеречного зрения способствовали ограничению применения данного полимера в клинической практике [7].

В последнее время всё больший интерес в офтальмологии вызывают биодеградируемые полимеры. Большим преимуществом использования данных материалов является возможность контролирования скорости биодеградации путём изменения их структуры вследствие добавления анионных и катионных поверхностно-активных веществ. Биоразлагаемые полимеры являются материалами выбора для создания систем для доставки лекарственных средств в различные структуры глазного яблока. Они изготавливаются на основе разнообразных материалов: сложных полиэфиров (лактид и гликолид сополимеры, поликапролактоны, поли (-гидроксибутираты)), полиамидов (включая природные полимеры, такие как коллаген, желатин и альбумин), гетерополисахаридов (хитозан), полимеров молочной и гликолевой кислот и их сополимеров [8-10]. Существует широкий спектр форм биодеградируемых материалов, пригодных для офтальмологии: микро- и наносферы, стержни, диски, мембраны, скаффолды, однако в кератопластике большую популярность получили микросферы, плёнки и мембраны.

Микросферы представляют собой твёрдые частицы полимера, полученные путём выпаривания растворителя [11]. Наиболее успешными полимерами в форме микросфер для офтальмологии считаются полимолочная кислота, поликапролактон и поли-D, L-лактид-ко-гликолид. Полиамино-ко-гликолевая кислота (PLGA), из-за своей высокой биосовместимости, получила широкое распространение в офтальмологической практике в качестве микросфер для доставки дексаметазона [12], бримонидина и тимолола [13]. Заинтересовавшись данным полимером и возможностью нагружать его лекарственными средствами, а также используя предыдущий опыт коллег, группа учёных под руководством Fei WL в 2008 г. предложила использовать полимер в качестве глазных капель после сквозной кератопластики [14]. Несмотря на явные преимущества материала (биосовместимость, прозрачность полимера), он вызывал умеренную воспалительную реакцию в нижней трети стромы роговицы, выражавшейся в виде макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации, и значительную – в передней трети основного вещества, где наблюдались полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, лимфоциты. Кроме того, в отдалённые сроки (после 3 недель имплантации) наблюдалось помутнение материала у некоторых животных в эксперименте *in vivo*. Группа учёных во главе с Giordano GG, заинтересовавшись полиамино-ко-гликолевой кислотой, провела исследования по имплантации данного полимера в виде микросфер в витреальную полость, однако значимых результатов они не получили вследствие нарушения прозрачности стекловидного тела [15].

Haleh Bakhshandeh в 2011 г. совместно с другими учёными разработали мембрану из поли-ε-капролактона, обработав её предварительно плазмой [16]. Учёные высоко оценили свойства данного материала (высокая пропускная способность и гидрофильность, способность к значительному растяжению, наличие достаточного количества пор, содействующих клеточной миграции и диффузии водянистой влаги), однако из-за высокой себестоимости и сложности изготовления данный материал не получил дальнейшего развития.

Модификацией поликапролактона занялась группа исследователей во главе с Zhaoliang Zhang. В 2013 г. они изобрели обработанную иммуносупрессором рапамицином поли(ε-капролактон)-полиэтиленгликолевую суспензию в виде наносфер [17]. Её отличительной особенностью является обработка рапамицином (сиролимусом), что предотвращает активацию Т- и В-клеток, и, следовательно, возникновение иммунного ответа на имплантат. Однако высокая цена рапамицина и его аналогов определяет значительные затраты на изготовление данного материала, что является препятствием для его повсеместного использования в кератопластике.

В 2008 г. российские офтальмологи Дронов ММ, Каранов ВС апробировали желатиновую плёнку толщиной 3-5 мкм в качестве интрастромального имплантата при лечении различных дистрофий роговицы. Несмотря на неоспоримые достоинства материала (биосовместимость, биоинертность), полимер требовал фиксации узловыми швами, что приводило к формированию индуцированного астигматизма роговицы [18].

Привлекательным материалом для разработки внутрироговичных имплантатов оказался гидрогель и различные его модификации. Одно из первых исследований по применению гидрогеля было проведено группой учёных под руководством Sipehia R в 2000 г., в результате чего были разработаны внутрироговичные линзы из сополимера гидроксиэтилметакрилата, предварительно обработанные аммониевой газообразной плазмой для увеличения гидрофильности материала [19]. Новый материал обладал биосовместимостью, хорошими адгезионными свойствами, однако со временем был подвержен помутнению.

Первопроходцем в использовании гидрогелевых интракорнеальных линз в России стал Багров СН с соавторами, разработавший фиброгель – сополимер гидрогеля и фибронектина с насыщением гликозаминогликанов [20]. Материал показал высокую биосовместимость, низкую биоинертность, пластичность. В послеоперационном периоде были отмечены случаи экструзии, помутнения полимера и капсулообразования. Кроме того, автор отмечал чрезмерную «мягкость» материала и, как следствие, затруднённую его имплантацию.

В 2009 г. российский офтальмолог Дружинин ИБ продолжил исследования гидрогеля в качестве интракорнеальных линз и произвёл имплантацию материала при лечении буллёзной кератопатии [21]. Однако, высокая гидрофильность имплантируемого полимера не способствовала стабилизации патологического процесса и уменьшению гидратации роговицы.

Учитывая недостатки предыдущих модификаций гидрогеля, Шустеров ЮА в 2014 г. получил имплантат из полиуретана с 38% влагосодержанием, предварительно обработав его в низкотемпературной газоразрядной плазме. К несомненным достоинствам данного материала относились высокая биосовместимость, прозрачность, гибкость, отсутствие ярко выраженной воспалительной реакции и неоваскуляризации. Однако, в работе автора отсутствуют наблюдения в долгосрочном периоде, что ставит под сомнения высокую эффективность данного материала [22].

В 2009 г. были получены силиконовые плазменно модифицированные биосовместимые имплантаты «Пламокс» на основе гидрогеля. Несмотря на то, что материал успешно прошёл первую апробацию, в клинической практике имплантат пока не применяется [23].

Значительный риск различных послеоперационных осложнений полимеров небиологического типа натолкнул многих офтальмологов на мысль использования коллагена. Так, Фёдоров СН, Омиадзе МР и другие в 1992 г. осуществили имплантацию внутрироговичных линз из сополимера коллагена [24]. Полимер был гидрофилен и эластичен, с рефракционным индексом, близким к роговичному. Однако воспалительные реакции в раннем постоперационном периоде ограничили его применение.

В 2014 г. немецкий офтальмолог Fuchsluger T осуществил успешную имплантацию биосинтетических коллагеновых мембран [25]. Hackett JM et al апробировали модифицированный карбомидом коллагенновый материал, который был устойчив к тканевым протеазам, обладал высокой эластичностью, что обуславливало гибкость хирургической методики [26]. Однако некорректная обработка коллагеновой матрицы и специфическая техника наложения швов для закрепления мембраны на поверхности роговицы способствовали изменениям в поведении клеток и самих коллагеновых волокон, что приводило к клеточной гиперплазии, реорганизации волокон и изменениям формы самого имплантата.

Шуланова ЖЖ в 2016 г. путём фотохимического наноструктурирования гидроколлоида гиалуроновой кислоты и матричного пептида получила материал под названием «Гиаматрикс», который показал положительные результаты в экспериментах *in vivo*: способствовал уменьшению продолжительности фазы воспаления, ускорению наступления фазы пролиферации, хорошей адгезии клеток. Исследования имели исключительно доклинический характер [27].

В последнее время наблюдается тенденция использования природных биополимеров в изготовлении материалов для кератопластики. Так, например, в 2000 г. группа учёных под руководством Suh JK разработала биоинженерную искусственную внутрироговичную линзу из хитозана – вещества, формирующего твёрдый экзоскелет членистоногих. Исследователей привлекла распространённость материала в природе, контролируемые механические свойства и его антибактериальная активность, которая достигалась за счёт положительно заряженных аминогрупп. Однако в послеоперационном периоде авторы отметили непредсказуемость поведения адгезированных клеток [28].

Позднее, в 2013 г., Berkay Ozcelik попытался модифицировать хитозан и получил хитозан-полиэтилен гликольгидрогелевую плёнку для тканевой инженерии роговицы [29]. Наряду с прежними достоинствами, был отмечен один существенный недостаток – выделение в результате его биодеградации токсических продуктов.

Особым направлением в разработке материалов для кератопластики является использование мембран. Так, Джанаева ЗН в 2013 г. произвела имплантацию пористого тетрафторэтилена для закрытия язвенных дефектов роговицы. Материал в ходе эксперимента показал свою ареактивность и способствовал образованию аваскуляризированного рубца [30]. Однако, спустя некоторое время после имплантации материал был отторгнут.

Группа учёных под руководством Liqiang Wang апробировала геликоидальный мембранный имплантат аргинилглициласпарагиновой кислоты (helicoidal multilamellar arginine-glycine-aspartic acid-functionalized silk biomaterials) в экспериментах по имплантации материала в слои роговицы *in vivo*. Полученные результаты (отсутствие неоваскуляризации и выраженного иммунного ответа) свидетельствовали о высокой биосовместимости материала. Однако, некоторые аспекты, такие как проницаемость мембраны для макромолекул и её деградация со временем, остаются мало изученными [31].

Tonsomboon K со своей научной группой разработал мембрану с заданной пористостью на основе альгината. Материал выгодно отличался от аналогов: позволял контролировать в ходе его производства пористость, был биосовместим и биоинертен. Поверхность полимера не обеспечивала достаточную адгезию, что не позволило имплантат использовать более широко [32].

К новейшим совместным разработкам офтальмологов и учёных можно отнести N-изопропилакриламид-ко-глицидилметакрилатные мембраны [33], внутрироговичные линзы из гидроксиэтилметакрилата [34], линзы из олигоуретанметакрилата [35], интраокулярные линзы из акрила с гидрофильным покрытием [36]. Все вышеперечисленные материалы являются малоизученными и обладают такими сходными недостатками, как неполная прозрачность имплантата и роговицы и образование соединительнотканной капсулы вокруг материала.

Отдельным направлением в кератопластике послужило использование фибрина. Фибрин является природным биополимером мономера фибриногена. Матрицы на основе фибрина, благодаря своей удовлетворительной прозрачности, адекватной

механической прочности и биоразлагаемости *in vivo*, нашли своё применение в качестве клеточных носителей для эндотелиальных клеток [37]. Группа учёных под руководством Rama P, апробируя имплантацию фибринового матрикса с эпителиальными клетками пациентам с дефицитом лимбальных стволовых клеток, показала значительную эффективность данного метода и полимера: восстановленная прозрачность роговицы оставалась стабильно на протяжении 10 лет [38, 39]. Хотя применение фибрина достигло успешных клинических результатов в тканевой инженерии роговицы, были описаны случаи аллогенного отторжения данного типа полимера и развитие воспалительных реакций [40].

Таким образом, на сегодняшний день не существует оптимального полимерного материала для лечения различных заболеваний роговицы. Выбор того или иного полимера определяется необходимостью баланса между клинико-функциональной эффективностью и риском развития послеоперационных осложнений и должен решаться в каждом случае индивидуально.

## Литература

1. Francis WP, Marianne O. *Price DSEK: What you need to know about endothelial keratoplasty.* SLACK Incorporated; 2009. 191 p.
2. Odorcic S, Haas W, Gilmore MS, Dohlman CH. Fungal infections after Boston type 1 Keratoprosthesis implantation: Literature review and in vitro antifungal activity of hypochlorous acid. *Cornea*. 2015;34(12):1599-605.
3. Марванова ЛР, Марванова ЗР. *Способ лечения буллёзной кератопатии*. Патент Российской Федерации № 2539662 20.01.2015.
4. Измайлова СБ, Малюгин БЭ, Поручикова ЕП. Математическое обоснование новой модели полимерных роговичных сегментов для интрастромальной кератопластики. *Офтальмохирургия*. 2017;4:30-4.
5. Azar TD. *Refractive Surgery.* Elsevier Health Sciences; 2019. 562 p.
6. Agarwal A, Agarwal A, Jacob S. *Phacoemulsification.* Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 612 p.
7. Andreghetti E, Hashimoto M, Domingues MAC, Antunes VAC, Segundo PDS, Silva MRBD. Biocompatibility of Ferrara intracorneal ring segment with and without chondroitin sulfate coating. Clinical and histopathological evaluation in rabbits. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2013;28(9):632-40.
8. Yavuz B, Pehlivan SB, Ünlü N. An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin a delivery. *The Scientific World Journal.* 2012;2012:1-11.
9. Ershuai Z, Chuanshun Z, Jun Y, Hong S, Xiaomin Z, Suhua L, et al. Electrospun PDLLA/PLGA composite membranes for potential application in guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;58:278-85.
10. Licciardi M, Stefano D, Craparo M, Amato EF, Fontana G, Cavallaro G, et al. PHEA-graft-polybutylmethacrylate copolymer microparticles for delivery of hydrophobic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;433(1-2):16-24.
11. Saini S, Kumar S, Choudhary M, Nitesh, Budhwar V. Microspheres as controlled drug delivery system: An updated review. *Int J Pharm Sci Res.* 2018;9(5):1760-8.
12. Rong X, Yuan W, Lu Y, Mo X. Safety evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactic-acid) microspheres through intravitreal injection in rabbits. *International Journal of Nanomedicine.* 2014;9:3057-68.
13. Yang H, Tyagi P, Kadam RS, Holden CA, Kompella UB. Hybrid Dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration. *ACS Nano.* 2012;6(9):7595-606.
14. Fei WL, Chen JQ, Yuan J, Quan DP, Zhou SY. Preliminary study of the effect of FK506 nanospheric-suspension eye drops on rejection of penetrating keratoplasty. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24(2):235-44.
15. Sethuraman S, Krishnan UM, Subramanian A. *Biomaterials and nanotechnology for tissue engineering.* CRC Press; 2016. 352 p.
16. Haleh B, Masoud S, Saied SH, Hashemi H, Shabani I, Shafiee A, et al. Poly (ε-caprolactone) nanofibrous ring surrounding a polyvinyl alcohol hydrogel for the development of a biocompatible two-part artificial cornea. *Dove Press Journal: International Journal of Nanomedicine.* 2011;6:1509-15.
17. Zhaoliang Z, Lu X, Hao C, Xingyi L. Rapamycin-loaded poly(e-caprolactone)-poly(ethyleneglycol)-poly(e-caprolactone) nanoparticles: preparation, characterization and potential application in corneal transplantation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2013;66:557-63.
18. Дронов ММ, Каранов ВС. *Способ лечения буллёзной кератопатии.* Патент Российской Федерации № 208236410–4М. 21.01.2008.

## References

1. Francis WP, Marianne O. *Price DSEK: What you need to know about endothelial keratoplasty.* SLACK Incorporated; 2009. 191 p.
2. Odorcic S, Haas W, Gilmore MS, Dohlman CH. Fungal infections after Boston type 1 Keratoprosthesis implantation: Literature review and in vitro antifungal activity of hypochlorous acid. *Cornea*. 2015;34(12):1599-605.
3. Marvanova LR, Marvanova ZR. *Sposob lecheniya bullyoznoy keratopatii [Method for the treatment of bullous keratopathy].* Patent Rossiyskoy Federatsii № 2539662. 20.01.2015.
4. Izmaylova SB, Malyugin BE, Poruchikova EP. Matematicheskoe obosnovanie novoy modeli polimernykh rogovichnykh segmentov dlya intrastromal'noy keratoplastiki [Mathematical substantiation of the new model of polymer corneal segments for intrastromal keratoplasty.]. *Oftal'mokhirurgiya.* 2-17;4:30-4.
5. Azar TD. *Refractive Surgery.* Elsevier Health Sciences; 2019. 562 p.
6. Agarwal A, Agarwal A, Jacob S. *Phacoemulsification*. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 612 p.
7. Andreghetti E, Hashimoto M, Domingues MAC, Antunes VAC, Segundo PDS, Silva MRBD. Biocompatibility of Ferrara intracorneal ring segment with and without chondroitin sulfate coating. Clinical and histopathological evaluation in rabbits. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2013;28(9):632-40.
8. Yavuz B, Pehlivan SB, Ünlü N. An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin a delivery. *The Scientific World Journal.* 2012;2012:1-11.
9. Ershuai Z, Chuanshun Z, Jun Y, Hong S, Xiaomin Z, Suhua L, et al. Electrospun PDLLA/PLGA composite membranes for potential application in guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;58:278-85.
10. Licciardi M, Stefano D, Craparo M, Amato EF, Fontana G, Cavallaro G, et al. PHEA-graft-polybutylmethacrylate copolymer microparticles for delivery of hydrophobic drugs. *International Journal of Pharmaceutics.* 2012;433(1-2):16-24.
11. Saini S, Kumar S, Choudhary M, Nitesh, Budhwar V. Microspheres as controlled drug delivery system: An updated review. *Int J Pharm Sci Res.* 2018;9(5):1760-8.
12. Rong X, Yuan W, Lu Y, Mo X. Safety evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactic-acid) microspheres through intravitreal injection in rabbits. *International Journal of Nanomedicine.* 2014;9:3057-68.
13. Yang H, Tyagi P, Kadam RS, Holden CA, Kompella UB. Hybrid Dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration. *ACS Nano.* 2012;6(9):7595-606.
14. Fei WL, Chen JQ, Yuan J, Quan DP, Zhou SY. Preliminary study of the effect of FK506 nanospheric-suspension eye drops on rejection of penetrating keratoplasty. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24(2):235-44.
15. Sethuraman S, Krishnan UM, Subramanian A. *Biomaterials and nanotechnology for tissue engineering.* CRC Press; 2016. 352 p.
16. Haleh B, Masoud S, Saied SH, Hashemi H, Shabani I, Shafiee A, et al. Poly (ε-caprolactone) nanofibrous ring surrounding a polyvinyl alcohol hydrogel for the development of a biocompatible two-part artificial cornea. *Dove Press Journal: International Journal of Nanomedicine.* 2011;6:1509-15.
17. Zhaoliang Z, Lu X, Hao C, Xingyi L. Rapamycin-loaded poly(e-caprolactone)-poly(ethyleneglycol)-poly(e-caprolactone) nanoparticles: preparation, characterization and potential application in corneal transplantation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2013;66:557-63.
18. Dronov MM, Karanov VS. *Sposob lecheniya bullyoznoy keratopatii [A method for the treatment of bullous keratopathy].* Patent Rossiyskoy Federatsii № 208236410–4M. 21.01.2008

19. Meichsner J, Schmidt M, Schneider R, Wagner HE. *Nonthermal plasma chemistry and physics.* CRC Press; 2012. 564 p.
20. Багров СН, Маклакова ИА, Ларионов ЕВ, Тимошкина НТ, Медведев ИБ, Карамян АА, и др. Способ улучшения биосовместимости интракорнеальных линз из гидрогелей с тканями роговицы, методом насыщения их раствором гликозаминогликанов. *Офтальмохирургия*. 1999;1:71-2.
21. Дружинин ИБ. *Способ лечения буллёзной кератопатии.* Патент Российской Федерации № 2405513. 13.10.2009.
22. Шустеров ЮА. Морфологические аспекты рефракционной кератопластики гидрогелевым эксплантатом. *Современные технологии в офтальмологии.* 2014;3:113.
23. Шустеров ЮА, Брагин ВЕ, Елисеева ЕВ, Карибаева ДС. Модифицированные синтетические материалы для офтальмохирургии. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии.* Москва; 2009. 50-51с.
24. Фёдоров СН, Аксёнов АО, Омиадзе МР. Коррекция афакии методом имплантации ИОЛ из нового биосовместимого материала сополимера коллагена (первый опыт применения). *Офтальмохирургия*. 1992;2:24-9.
25. Fuchsluger T, Salehi S, Petsch CB. Bachmann neue Möglichkeiten der Augenoberflächen Rekonstruktion. *Der Ophthalmologe.* 2014;11:1019-26.
26. Hackett JM, Lagali N, Merrett K, Edelhauser H, Sun Y, Gan L, et al. Biosynthetic corneal implants for replacement of pathologic corneal tissue: performance in a controlled rabbit alkali burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:651-7.
27. Шуланова ЖЖ. Перспективы применения в хирургии биополимерных матриксов на основе гиалуроновой кислоты. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2016;11(1):135-8.
28. Leone G, Barbucci R. Polysaccharide based hydrogels for biomedical applications. *Hydrogels*. 2009;1:25-41.
29. Berkay O, Brown KD, Blencowe A, Daniell M, Stevens GW, Qiao G. Ultrathin chitosan-poly(ethylene glycol) hydrogel films for corneal tissue engineering. *Acta Materialia.* 2013;9(5):6594-605.
30. Джанаева ЗН, Хрипун КВ, Коненкова ЯС, Николаенко ВП. Тектоническая кератопластика с использованием пористого политетрафторэтилена. *Офтальмологические ведомости*. 2013;6(4):9-14.
31. Wang L, Ma R, Du G, Guo H, Huang Y. Biocompatibility of helicoidalmultilamellar arginine–glycine–aspartic acid-functionalized silk biomaterials in a rabbit corneal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2015;103(1):204-11.
32. Tonsomboon K, Oyen ML. Composite electrospun gelatin fiber-alginate gel scaffolds for mechanically robust tissue engineered cornea. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2013;21:185-94.
33. Madathil BK, Kumar PR, Kumary TV. N-Isopropylacrylamide-co-glycidylmethacrylate as a thermoresponsive substrate for corneal endothelial cell sheet engineering. *Bio Med Research International.* 2014;2014:450672.
34. Мушкова ИА, Борзенок СА, Каримова АН, Шкандина ЮВ. Гистоморфологические изменения роговицы кролика после имплантации внутрироговичных линз и электронно-микроскопическое обоснование полученных результатов. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015;12:151-5.
35. Малюгин БЭ, Борзенок СА, Мушкова ИА, Шевлягина НВ, Шкандина ЮВ, Островский ДС, Попов ИА. Морфологическое исследование биосовместимости интракорнеальных полимерных линз с роговицей человека в эксперименте in vitro. *Офтальмохирургия*. 2016;4:51-60.
36. Mojzis P, Studeny P, Werner L. Opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens with a hydrophobic surface after air injection in Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty in a patient with Fuchs dystrophy. *Cataract Refractive Surgery.* 2016:42(3):485-8.
37. Marino G, Rosso F, Ferdinando P, Grimaldi A, De Biasio G., Cafiero G, et al. Growth and endothelial differentiation of adipose stem cells on polycaprolactone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2012;100(3):543-8.

19. Meichsner J, Schmidt M, Schneider R, Wagner HE. *Nonthermal plasma chemistry and physics.* CRC Press; 2012. 564 p.
20. Bagrov SN, Maklakova IA, Larionov EV, Timoshkina NT, Medvedev IB, Karamyan AA, i dr. Sposob uluchsheniya biosovmestimosti intrakorneal'nykh linz iz gidrogeley s tkanyami rogovitsy, metodom nasyshcheniya ikh rastvorom glikozaminoglikanov [Method for improving the biocompatibility of intracorneal lenses from hydrogels with corneal tissues, by saturating them with glycosaminoglycan solution]. *Oftal'mokhirurgiya.* 1999;1:71-2.
21. Druzhinin IB. *Sposob lecheniya bullyoyznoy keratopatii [A method for the treatment of bullous keratopathy].* Patent Rossiyskoy Federatsii № 2405513. 13.10.2009.
22. Shusterov YuA. Morfologicheskie aspekty refraktsionnoy keratoplastiki gidrogelevym eksplantatom [Morphological aspects of refractive keratoplasty by hydrogel explant]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2014;3:113.
23. Shusterov YuA, Bragin VE, Eliseeva EV, Karibaeva DS. Modifitsirovannye sinteticheskie materialy dlya oftal'mokhirurgii [Modified synthetic materials for ophthalmic surgery]. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii*. Moskva; 2009. p. 50-51.
24. Fyodorov SN, Aksyonov AO, Omiadze MR. Korrektsiya afakii metodom implantatsii IOL iz novogo biosovmestimogo materiala sopolimera kollagena (pervyy opyt primeneniya) [Aphakia correction by implanting an IOL from a new biocompatible material of a collagen copolymer (first experience of application)]. *Oftal'mokhirurgiya.* 1992;2:24-9.
25. Fuchsluger T, Salehi S, Petsch CB. Bachmann neue Möglichkeiten der Augenoberflächen Rekonstruktion. *Der Ophthalmologe.* 2014;11:1019-26.
26. Hackett JM, Lagali N, Merrett K, Edelhauser H, Sun Y, Gan L, et al. Biosynthetic corneal implants for replacement of pathologic corneal tissue: performance in a controlled rabbit alkali burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:651-7.
27. Shulanova ZhZh. Perspektivy primeneniya v khirurgii biopolimernykh matriksov na osnove gialuronovoy kisloty [Prospects for use in surgery biopolymer matrices based on hyaluronic acid]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2016;11(1):135-8.
28. Leone G, Barbucci R. Polysaccharide based hydrogels for biomedical applications. *Hydrogels*. 2009;1:25-41.
29. Berkay O, Brown KD, Blencowe A, Daniell M, Stevens GW, Qiao G. Ultrathin chitosan-poly(ethylene glycol) hydrogel films for corneal tissue engineering. *Acta Materialia.* 2013;9(5):6594-605.
30. Dzhanaeva ZN, Khripun KV, Konenkova YaS, Nikolaenko VP. Tektonicheskaya keratoplastika s ispol'zovaniem poristogo politetraftoretilena [Tectonic keratoplasty using porous polytetrafluoroethylene]. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2013;6(4):9-14.
31. Wang L, Ma R, Du G, Guo H, Huang Y. Biocompatibility of helicoidalmultilamellar arginine–glycine–aspartic acid-functionalized silk biomaterials in a rabbit corneal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2015;103(1):204-11.
32. Tonsomboon K, Oyen ML. Composite electrospun gelatin fiber-alginate gel scaffolds for mechanically robust tissue engineered cornea. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2013;21:185-94.
33. Madathil BK, Kumar PR, Kumary TV. N-Isopropylacrylamide-co-glycidylmethacrylate as a thermoresponsive substrate for corneal endothelial cell sheet engineering. *Bio Med Research International.* 2014;2014:450672.
34. Mushkova IA, Borzenok SA, Karimova AN, Shkandina YuV. Gistomorfologicheskie izmeneniya rogovitsy krolika posle implantatsii vnutrirogovichnykh linz i elektronno-mikroskopicheskoe obosnovanie poluchennykh rezul'tatov [Histomorphological changes in the cornea of a rabbit after implantation of intracorneal lenses and electron-microscopic substantiation of the results]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2015;12:151-5.
35. Malyugin BE, Borzenok SA, Mushkova IA, Sevlyagina NV, Shkandina YuV, Ostrovskiy DS, i dr. Morfologicheskoe issledovanie biosovmestimosti intrakorneal'nykh polimernykh linz s rogovitsey cheloveka v eksperimente in vitro [Morphological study of the biocompatibility of intracorneal polymer lenses with the human cornea in an in vitro experiment]. *Oftal'mokhirurgiya.* 2016;4:51-60.
36. Mojzis P, Studeny P, Werner L. Opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens with a hydrophobic surface after air injection in Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty in a patient with Fuchs dystrophy. *Cataract Refractive Surgery.* 2016:42(3):485-8.
37. Marino G, Rosso F, Ferdinando P, Grimaldi A, De Biasio G., Cafiero G, et al. Growth and endothelial differentiation of adipose stem cells on polycaprolactone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2012;100(3):543-8.

38. Pellegrini G, Rama P, Mavilio F, De Luca M, Pathol J. Epithelial stem cells in corneal regeneration and epidermal gene therapy. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland.* 2009;217(2):217-28.
39. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):147-55.
40. Edwards JV, Buschle-Diller G, Goheen SC. *Modified fibers with medical and specialty applications.* Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2010. 248 p..

38. Pellegrini G, Rama P, Mavilio F, De Luca M, Pathol J. Epithelial stem cells in corneal regeneration and epidermal gene therapy. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009;217(2):217-28.
39. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):147-55.
40. Edwards JV, Buschle-Diller G, Goheen SC. *Modified fibers with medical and specialty applications*. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2010. 248 p.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Филиппова Екатерина Олеговна,** кандидат технических наук, инженер лаборатории плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет; ассистент кафедры офтальмологии, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0003-0425-1213

**Черняков Александр Сергеевич,** студент 3 курса, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет

**Иванова Нина Михаиловна,** аспирант, лаборатория плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**
Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, в рамках Федеральной целевой программы (соглашение № 14.575.21.0140, уникальный идентификатор RFMEFI57517X0140).

**Конфликт интересов:** отсутствует.

## АВТОР ИНФОРМАЦИЯ

**Filippova Ekaterina Olegovna,** Candidate of Technical Sciences, Engineer, Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University; Assistant of the Department of Ophthalmology, and the Department of Histology, Cytology and Embryology, Siberian State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-0425-1213

**Chernyakov Aleksandr Sergeevich,** 3rd year Student, Department of Histology, Cytology, and Embryology, Siberian State Medical University

**Ivanova Nina Mikhaylovna,** Postgraduate Student, Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University

**Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs**
The research was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russian Federation within the framework of the Federal Task Program (contract № 14.575.21.0140, ID RFMEFI57517X0140).

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Филиппова Екатерина Олеговна**
кандидат технических наук, инженер лаборатории плазменных гибридных систем Инженерной школы ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет; ассистент кафедры офтальмологии, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет

634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 30
Тел.: +7 (3822) 606333
E-mail: katerinabosix@mail.ru

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Filippova Ekaterina Olegovna**
Candidate of Technical Sciences, Engineer, Laboratory of Plasma Hybrid Systems of the Nuclear Technology Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University; Assistant of the Department of Ophthalmology, and the Department of Histology, Cytology and Embryology, Siberian State Medical University

634050, Russian Federation, Tomsk, Lenin Ave., 30
Tel.: +7 (3822) 606333
E-mail: E-mail: katerinabosix@mail.ru

### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ФЕО, ЧАС, ИНМ
Сбор материала: ФЕО
Анализ полученных данных: ФЕО, ЧАС, ИНМ
Подготовка текста: ФЕО
Редактирование: ФЕО, ЧАС, ИНМ
Общая ответственность: ФЕО

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: FEO, ChAS, INM
Data collection: FEO
Analysis and interpretation: FEO, ChAS, INM
Writing the article: FEO
Critical revision of the article: FEO, ChAS, INM
Overall responsibility: FEO

*Поступила* *23.05.2019*
*Принята в печать* *26.09.2019*

*Submitted* *23.05.2019*
*Accepted* *26.09.2019*